

Katarzyna Obszańska¹, Izabella Kern-Zdanowicz¹, Izabela Sitkiewicz^{2*}¹ Zakład Biochemii Drobnoustrojów, Instytut Biochemii i Biofizyki PAN, Pawińskiego 5A, 02-106 Warszawa² Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, Chełmska 30/34, 00-750 Warszawa

Wpłynęło w listopadzie 2013 r.

1. Wstęp. 2. Paciorkowce grupy A (GAS). 3. Charakterystyka paciorkowców grupy B. 3.1. Czynniki wirulencji GBS. 4. Charakterystyka grup C i G. 4.1. Czynniki wirulencji GCS/GGS. 5. Charakterystyka grupy anginosus. 6. Podsumowanie

Virulence factors and pathogenic mechanisms of β -hemolytic streptococci

Abstract: Streptococcus is a highly diverse genus of gram positive bacteria. They can be divided into different groups based on their phenotypic properties. Usually criteria include hemolysis (α , β or γ) or type of surface carbohydrate (Lancefield antigen). Classification often includes phylogenetic groups (divisions) such as pyogenic, anginosus (milleri), mitis/oralis, salivarius and bovis. β -hemolytic streptococci are usually classified as pyogenic and anginosus groups, while others (with α -hemolysis) are commonly called *viridans* streptococci.

Among over 40 streptococcal species, several cause infections in humans and animals. For several species changes of host range and severity of infections were observed. Over the last four decades multiple virulence factors produced by pathogenic streptococci responsible for infection dynamics were identified and characterized.

1. Introduction. 2. Group A streptococci. 3. The characteristics of group B streptococci. 3.1. GBS virulence factors. 4. The characteristics of group C and G. 4.1. Virulence factors of GCS/GGS. 5. Characteristics anginosus group. 6. Summary

Słowa kluczowe: paciorkowce, wirulencja, GAS, GBS, GCS/GGS, grupa Lancefield

Key words: streptococci, virulence, GAS, GBS, GCS/GGS, Lancefield group

1. Wprowadzenie

Paciorkowce to grupa bakterii Gram-dodatnich, wykazująca znaczne zróżnicowanie, której systematyka zmieniała się wielokrotnie na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat. Historycznie paciorkowce dzieli się na główne grupy ze względu na rodzaj hemolizy (γ – brak widocznej hemolizy, α – częściowa lub β – całkowita). Ze względu na niezwykle obszerność tematu, niniejsze opracowanie skupi się na paciorkowcach β -hemolizujących.

W zależności od stosowanego podziału, paciorkowce β -hemolizujące mogą zostać podzielone na mniejsze grupy na podstawie występującego na ich powierzchni grupowego wielocukru (lub określonych kwasów lipotejchowych), zwanego od nazwiska jego odkrywcy antygenem Lancefield [68]. Antygen Lancefield rozróżnia grupy paciorkowców nazywane literami od A do niemalże końca alfabetu, a do najważniejszych, ze względu na ich zdolności do wywoływania chorób u ludzi, należą: grupa A (głównie *Streptococcus pyogenes*, GAS), grupa B (głównie *Streptococcus agalactiae*, GBS) oraz grupy C i G, obejmujące coraz groźniejsze odzwierzęce patogeny jak *Streptococcus equi* subsp. *equi*, subsp. *zooepidermicus* i subsp. *ruminatorum*, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* i subsp. *equisimilis* oraz *Streptococcus canis* [42, 64].

Do klasyfikacji paciorkowców często stosuje się również podział na grupy filogenetyczne (*divisions*). Wyróżniane są: grupa ropotwórcza (*pyogenic*), grupa anginosus, zwana również „milleri”, grupa mitis/oralis, grupa salivarius i grupa bovis [64]. Paciorkowce β -hemolizujące wchodzą w skład grupy ropotwórczej i częściowo grupy anginosus, natomiast pozostałe grupy określane są często zbiorczo jako paciorkowce zieleniące (*viridans*) ze względu na występowanie niepełnej hemolizy typu α . Do grupy mitis, wykazującej hemolizę typu α , zalicza się np. *Streptococcus pneumoniae*, niezwykle groźny patogen powodujący zapalenie opon mózgowych, ucha środkowego czy zapalenie płuc.

2. Paciorkowce grupy A (GAS)

Znacząca większość paciorkowców zaliczanych do grupy A wchodzi w skład jednego gatunku – *S. pyogenes*. Bakteria ta najczęściej powoduje infekcje błon śluzowych górnych dróg oddechowych i skóry. Szacuje się, iż rocznie na zapalenie gardła zapada ponad 600 milionów osób na świecie, a ponad 100 milionów cierpi na różnego rodzaju choroby skóry [26].

Choroby zazwyczaj mają łagodny przebieg i w większości przypadków są stosunkowo proste do wyleczenia dzięki uniwersalnej wrażliwości szczepów na

* Autor korespondencyjny: Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków, Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa. iza.sitkiewicz@gmail.com

penicylinę. Jednak nieleczone mogą prowadzić do poważnych, autoimmunologicznych powikłań. Powikłania po infekcjach przybierają głównie formę gorączki reumatycznej, choroby reumatycznej serca, ostrego kłębuszkowego zapalenia nerek, oraz zapalenia stawów. Zakażenia GAS mogą ponadto przybierać formę groźnych chorób inwazyjnych, związanych zazwyczaj z produkcją przez ten patogen całego repertuaru toksyn oraz innych czynników wirulencji. Podstawowymi czynnikami wirulencji GAS są różnego rodzaju białka powierzchniowe działające jak adhezyny oraz cały szereg wyspecjalizowanych białek, odpowiedzialnych za interakcje pomiędzy bakteriami a gospodarzem.

Szczegółowy opis mechanizmów wirulencji GAS i informacje na temat epidemiologii znajdują się w nowych opracowaniach [107, 116, 117] oraz w niezwykle bogatej literaturze na temat czynników wirulencji i epidemiologii GAS [33, 74, 91, 121].

3. Charakterystyka paciorkowców grupy B

S. agalactiae to gatunek paciorkowców, który aż do początku lat 70-tych XX w. uważany był głównie za komensala człowieka oraz za patogen bydła, odpowiedzialny za stany zapalne gruczołu mlecznego (*mastitis*) [62, 104].

Od lat 60-tych XX w. zaobserwowano narastającą liczbę infekcji wywołanych przez *S. agalactiae* u noworodków. Infekcje występujące w pierwszym tygodniu po urodzeniu (tzw. early onset disease, EOD) wiążą się bezpośrednio z wstępującym zakażeniem błon płodowych i płynu owodniowego lub z wertykalnym przekazaniem bakterii z matki na dziecko podczas porodu [48, 57, 59]. Przeważającą formą infekcji EOD jest zapalenie płuc i zaburzenia oddychania. Infekcje GBS u dzieci pomiędzy pierwszym tygodniem a trzecim miesiącem życia określane są jako choroba późna (tzw. late onset disease, LOD) i dotyczą przeważnie ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku LOD dokładna droga zakażenia nie jest znana, przypuszcza się, iż zakażenie związane jest ze środowiskiem, a nie z bezpośrednim przekazaniem bakterii pomiędzy matką a dzieckiem podczas porodu [38, 104]. EOD i LOD charakteryzowały się wysoką śmiertelnością, dochodzącą do 50% [38]. Dopiero wprowadzenie profilaktyki antybiotykowej dla kobiet w ciąży, w znacznym stopniu obniżyło zapadalność na EOD, nie zmieniło jednak zapadalności na LOD i infekcje niezwiązane z ciążą [126].

Podobnie do grupy A *Streptococcus*, GBS jest również w stanie wywoływać inwazyjne, niezwiązane z ciążą, zakażenia u osób dorosłych. Inwazyjne formy zakażenia (takie jak infekcje tkanek miękkich, bakteriemia, zakażenia układu moczowego, zapalenie płuc) występują przeważnie u osób w starszym wieku, z zaburzeniami metabolicznymi i zaburzeniami odporności [111].

3.1. Czynniki wirulencji GBS

Czynniki wirulencji *S. agalactiae* do niedawna były zdecydowanie mniej poznane od tych wytwarzanych przez GAS. Znaczna ich część została najpierw scharakteryzowana w *S. pyogenes*, a następnie zidentyfikowana w GBS. Dopiero wyniki analizy genomowej pokazały, że *S. agalactiae* jest pod wieloma względami organizmem podobnym do *S. pyogenes*. Ich genomy są podobnej wielkości, a wiele genów wykazuje wysokie podobieństwo między tymi gatunkami. Podobne są mechanizmy wirulencji, regulatory i zestaw kodowanych czynników wirulencji.

Ponieważ szczegółowy opis scharakteryzowanych do tej pory czynników wirulencji GBS znajdują się w nowym polskojęzycznym opracowaniu [75], poniżej prezentujemy jedynie skrót najistotniejszych informacji na ten temat.

Ze względu na niedostateczne dane na temat wirulencji GBS, przez wiele lat za główny czynnik zjadliwości uważano wielocukrową otoczkę. Otoczką pełni rolę podobną do hialuronowej otoczki GAS lub wielocukrowej otoczki *S. pneumoniae* i zabezpiecza komórki przed fagocytozą, poprzez obniżenie zdolności wiązania czynnika opsonizującego C3 dopełniacza. Za tę funkcję otoczki odpowiedzialne są cząsteczki kwasu sialowego dołączone do reszt galaktozy [24]. Ze względu na typ otoczki, grupa B podzielona jest na 10 serotypów [112]. Podobnie jak w przypadku GAS, istnieje wyraźna korelacja pomiędzy serotypem a formą wywoływanej choroby, a izolaty ludzkie należące do określonych serotypów różnią się znacząco od izolatów zwierzęcych [37].

Oprócz cukrowej otoczki, GBS wytwarza wiele innych czynników, klasycznie uznawanych za czynniki wirulencji. Można do nich zaliczyć białka, umożliwiające adhezję, kolonizację i inwazję komórek gospodarza oraz czynniki, pozwalające na ucieczkę przed mechanizmami obronnymi gospodarza.

Podobnie jak w przypadku GAS, podstawowymi czynnikami wirulencji w procesie patogeny GBS są adhezyny odpowiedzialne za kontakt z komórkami eukariotycznymi, czyli przede wszystkim białka wiążące keratynę (Srr), fibrynogen (FbsA), fibrynonektynę (ScpB) i lamininę (Lmb) [76]. Kolejną grupą umożliwiającą specyficzne tkankowo wiązanie się i inwazję przez GBS komórek gospodarza są szeroko rozpowszechnione białka powierzchniowe z tak zwanej rodziny Alp/Rib kodujące białka α C (ACP), β C (BCP) [6, 18] oraz epsilon/Alp1, Alp2, Alp3, i Rib [32]. Niedawno u GBS odkryto na powierzchni komórki również struktury podobne do pili, które, postuluje się, iż biorą udział w procesach adhezji do komórek eukariotycznych [71].

Analogicznie do GAS, *S. agalactiae* produkuje toksyny tworzące pory w komórkach gospodarza. Toksyny

Tabela I

Główne klasy czynników wirulencji wykryte w grupach paciorkowców β -hemolizujących A, B, C, G i anginosus

Klasa czynników wirulencji	Czynnik wirulencji	GAS	GBS	GCS/GGS	Gr. anginosus
Czynniki odpowiedzialne za adhezję	białko M	[67]	Nie zidentyfikowano	[14, 103]	Nie zidentyfikowano
	białka wiążące fibronektynę, fibrynogen, keratynę, lamininę i kolagen	[31]	[76]	[9]	Nie zidentyfikowano
	pili	[85]	[5]	[105]	Nie zidentyfikowano
Czynniki ograniczające fagocytozę, zaburzające działanie dopełniacza, degradujące chemokiny i ułatwiające przetrwanie wewnątrz komórek żernych	Otoczka	[131]	[112]	[15]	[125]
	białko M	[67]	Nie zidentyfikowano	[14, 103]	Nie zidentyfikowano
	peptydaza C5a	[90]	[17]	[29]	Nie zidentyfikowano
	peptydaza SpeB	[16]	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano
	SIC	[53]	Nie zidentyfikowano	[84]	Nie zidentyfikowano
	DNazy	[115]	Nie zidentyfikowano	[41]	[61]
	SpyCEP	[39]	[27]	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano
	Dysmutaza nadtlenkowa SodA	[78]	[97]	[98]	Nie zidentyfikowano
Czynniki degradujące łańcuchy immunoglobulin	Neuraminidaza /sialidaza	[35]	[83]	Nie zidentyfikowano	[134]
	IdeS/MAC	[127]	Nie zidentyfikowano	[70]	Nie zidentyfikowano
	SpeB	[16]	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano
	GRAB	[99]	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano
Inwazyjny, czynniki degradujące składowe macierzy zewnątrzkomórkowej oraz tkanki	hialuronidaza	[95]	[63]	[114]	[134]
	streptokinaza	[55]	[135]	[77]	Nie zidentyfikowano
	enolaza	[93]	[56]	[44]	Nie zidentyfikowano
	SpeB	[16]	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano
	hemolizyny	[12, 119]	[89]	[105]	[87]
Czynniki destabilizujące błony komórkowe	fosfolipaza A2	[109]	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano	Nie zidentyfikowano
Superantygeny	egzotoksyny pirogenne różnych typów	[30]	Nie zidentyfikowano	[30]	Nie zidentyfikowano

te ważne są nie tylko z punktu widzenia wirulencji GBS, ale również stanowią podstawę diagnostyki mikrobiologicznej tego organizmu. β -hemolizyna kodowana jest przez operon *cyl* [89] i jej ekspresja związana jest z produkcją pomarańczowego pigmentu, zapewniającego oporność na działanie wolnych rodników. Dodatkowo, dysmutaza SodA wytwarzana wraz z pigmentem, chroni GBS przed działaniem reaktywnych form tlenu. Szczepy z mutacją genu dysmutazy są wysoce wrażliwe na stres oksydacyjny i aktywność makrofagów [97].

W procesie patogenezy, β -hemolizyna oprócz swojej funkcji cytolitycznej, funkcjonuje jako czynnik prozapalny, oraz jako czynnik pozwalający bakteriom na przejście przez bariery nabłonek-śródbłonek oraz krew-mózg [76]. Druga toksyna powodująca powstawanie porów w błonie komórkowej to tzw. czynnik CAMP [69]. Jednakże w świetle ostatnich badań wydaje się, że nie gra ona jednak znaczącej roli w procesie patogenezy [52].

W GBS zostały również zidentyfikowane i opisane czynniki wirulencji oddziałujące na układ immu-

nologiczny w analogiczny sposób, jak ich odpowiedniki w GAS. Peptydaza ScpB, oprócz wspomnianego wyżej wiązania fibronektyny, inaktywuje specyficznie składnik C5a dopełniacza [17], ogranicza chemotaksję neutrofili [118] oraz zaburza adhezję poprzez trawienie białek gospodarza [27]. Białka gospodarza takie jak fibrynogen i białka macierzy (matrix) cięte są przez proteazę serynową CspA [49], która ma sekwencję aminokwasową podobną do białka SpyCEP występującego u GAS i pełni podobną funkcję. Tak jak SpyCEP, CspA degraduje chemokiny GRO α , β , γ , GCP-2, NAP-2 (*neutrophil-activating peptide 2*), nie tnie natomiast IL8 [22].

Warto także zwrócić uwagę na to, że ekspresja wielu czynników wirulencji GBS, podlega regulacji przez dwuskładnikowy system CovS/CovR, który jest odpowiednikiem systemu regulacji CsrS/CsrR (CovRS) *S. pyogenes*. Błonowy sensor CovS aktywuje, poprzez fosforylację, cytoplazmatyczny regulator transkrypcji CovR, który następnie oddziałując z sekwencjami promotorowymi różnych genów, wzmacnia lub wycisza ich ekspresję. Geny regulowane przez system CovS/CovR

to geny, kodujące m.in. β -hemolizynę, pigment, czynnik CAMP, peptydazę C5a oraz białka adhezyjne [66]. Ostatnie badania pokazują, że inaktywacja tego systemu regulatorowego zwiększa produkcję biofilmu przez GBS, adhezję do komórek nabłonkowych dróg oddechowych, nabłonka pochwy i macierzy międzykomórkowej. Zmiany adhezji związane z CovS/CovR wywoływane są przez zmiany zewnętrznego pH [94].

Cały szereg znanych i potencjalnie nowych czynników wirulencji GBS został zidentyfikowany w wyniku eksperymentu z użyciem losowej mutagenazy transpozonowej (*signature-tagged mutagenesis*) [58]. Po przebadaniu 1600 mutantów, aż 8% z nich wykazywało zmiany profilu wirulencji w modelu zwierzęcym. Co najciekawsze, 20% genów zidentyfikowanych jako zaangażowane w proces patogenezy nie posiada żadnej homologii do sekwencji umieszczonych w bazach danych. Pozostałe geny, zidentyfikowane w ten sposób, posiadały homologię do genów kodujących białka o znanych, nieznanach lub przypuszczalnych lecz niepotwierdzonych funkcjach, wśród tych ostatnich były geny kodujące m.in.: potencjalne białka transportowe, regulatory ekspresji genów, czynniki zaangażowane w metabolizm ściany komórkowej, adhezyny oraz białka sekrecyjne [58].

Do poszukiwania genów, które mogłyby odgrywać rolę w procesie patogenezy, zaprzęgnięto również genomikę i transkryptomikę. Badania poszerzyły wiedzę dotyczącą rezerwuarów genów, które mogą być zaangażowane w interakcję między patogenem a gospodarzem. Sekwencjonowanie genomów wielu szczepów GBS pokazało, że aż 20% genów jest zmienna i specyficzna, co dotyczy również potencjalnych czynników wirulencji. Szacuje się, że każdy nowo zsekwencjonowany genom *S. agalactiae* będzie posiadał kolejne 33 nowe geny [122].

Oprócz badania rodzajów kodowanych czynników wirulencji, prowadzone są również te dotyczące regulacji ich skoordynowanej ekspresji, w zależności od stanu fizjologicznego lub warunków środowiska [79–81, 106, 108]. Wyniki badań nad regulacją pokazują wyraźny wpływ czynników takich jak temperatura, kontakt z krwią gospodarza czy też środowiskiem płynu owodniowego na ekspresję genów GBS, nie tylko związanych z wirulencją. Co więcej, wykazano wyraźny wpływ środowiska na ekspresję genów kodowanych na mobilnych elementach genetycznych oraz genów, których produkty związane są z podstawowym metabolizmem bakterii. Od temperatury zależna jest również ekspresja wielu genów o nieznanach funkcjach. Znaczący wpływ na transkryptom GBS ma również kontakt z indywidualnym gospodarzem – ten sam szczep bakterii, może mieć różny profil transkryptomiczny w płynach ustrojowych tego samego rodzaju, lecz pochodzących od gospodarzy o zróżnicowanym statusie metabolicznym [80].

4. Charakterystyka grup C i G

Wg systemu klasyfikacji Lancefield do grup C i G *Streptococcus* (GCS, GGS) zaliczanych jest kilka gatunków paciorkowców. Wśród nich znajdują się gatunki, które najpierw rozpoznano jako patogeny zwierząt, a teraz uznane są również jako czynniki etiologiczne zakażeń u ludzi. Klasyfikacja taksonomiczna GCS oraz GGS jest problematyczna ze względu na różnorodność fenotypową i genotypową paciorkowców. Jednakże na podstawie analizy porównawczej 16 sRNA gatunki zaliczane do grupy C lub G można zakwalifikować do dwóch grup filogenetycznych „pyogenic” i „anginosus” („milleri”) [64]. Do patogenów grupy ropotwórczej (pyogenic), wykazujących w większości β -hemolizę, należą m.in. i) *S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*, który jest komensalem bydła, mogącym wywołać stany zapalne gruczołu mlecznego, ii) *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, najczęściej izolowany gatunek GCS od ludzi, czynnik etiologiczny infekcji, których spektrum pokrywa się z zakażeniami spowodowanymi przez GAS takimi jak: zapalenia węzłów chłonnych, gardła, płuc, kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenia stawów, tkanki łącznej, STSS (Streptococcal Toxic Shock Syndrome), posocznica, iii) *S. equi* subsp. *equi*, który kolonizuje błony śluzowe górnych dróg oddechowych koni, powodując zółzy, oraz iv) *S. equi* subsp. *zooepidemicus*, oportunistyczny komensal śluzówek zwierzęcych, chorobotwórczy wobec człowieka [20, 40, 124]. *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, w bardzo rzadkich przypadkach może posiadać na swojej powierzchni antygen A [19, 120]. Do grupy ropotwórczej zaliczany jest także *S. canis*, posiadający na swojej powierzchni antygen grupy G. Gatunek ten izolowany jest od psów, kotów, krów, szczurów, myszy, królików i lisów, przyczynia się do rozwoju infekcji skórnych, infekcji związanych z układem moczowym, stanów zapalnych gruczołów mlecznych i poronień. U ludzi zakażenia *S. canis* są rzadkie, lecz mogą prowadzić do posocznicy [13, 133]. Pozostałe paciorkowce β -hemolizujące, które mogą posiadać antygen C lub G i wchodzące w skład grupy ropotwórczej, to patogen bydła *S. uberis* i *S. phocae*, który infekuje ryby i morskie ssaki oraz *S. anginosus* i *S. constellatus* wchodzące w skład grupy anginosus.

Paciorkowce GCS/GGS związane z człowiekiem mogą stanowić część naturalnej flory skóry, górnych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, czy układu moczowo-płciowego. Natomiast przy obniżonej odporności organizmu gospodarza, zdolne są jednak do wywołania chorób takich jak zapalenie gardła, płuc, stawów, opon mózgowych, wsierdza, czy posocznicy [40]. Pojawiają się także doniesienia o szczepach GCS i GGS wywołujących tzw. zespół paciorkowcowego wstrząsu toksycznego (STSS), który wydawał się do tej pory być charakterystyczny dla *S. pyogenes* [50, 65].

Podłożem tego wydaje się być genetyczne pokrewieństwo GCS i GGS z GAS oraz obecność u wielu szczepów białka wykazującego homologię do białka M (kodowanego przez gen *emm*), które odgrywa kluczową rolę w inwazyjnych zakażeniach wywołanych przez *S. pyogenes* [33, 96].

Na podstawie badań epidemiologicznych szacuje się, iż poziom zapadalności na infekcje wywołane przez GCS/GGS może być taki sam jak w przypadku GAS, a poziom nosicielstwa w nosogardle wielokrotnie przekracza poziom nosicielstwa GAS [101]. Mimo tak istotnej roli w wywoływaniu chorób, czynniki wirulencji GGS/GCS są zdecydowanie mniej poznane niż czynniki wirulencji GAS a nawet GBS. Znacząca większość z nich została zidentyfikowana na podstawie analizy porównawczej pomiędzy genomami GAS i GCS/GGS (patrz poniżej).

4.1. Czynniki wirulencji GCS/GGS

Do grupy białek odpowiedzialnych za adhezję do komórek gospodarza, które są produkowane przez *S. equi* subsp. *equi* i subsp. *zooepidermicus*, należą homologi białka M [14, 103] oraz białka wiążące fibrynogen, kolagen, lamininę i internaliny [9]. Ponadto, w genomach GCS/GGS zidentyfikowano regiony umożliwiające tworzenie przez bakterie pili, podobne do rejonów FCT występujących u GAS i wysp pilusowych w GBS [9, 105], kodujące białka strukturalne, regulatorowe oraz sortazy.

Jednym z pierwszych paciorkowcowych czynników wirulencji zidentyfikowanych i opisanych u GCS była streptodornaza. Białko to zostało wyizolowane na początku lat 70-tych XX w. [41] ale scharakteryzowane zostało dopiero w latach 90-tych [137]. Streptodornaza wzbudziła początkowo duże zainteresowanie w medycynie, gdy okazało się, że ma zdolność do upłynniania ropy, co jest związane z jej aktywnością enzymatyczną DNazy [72]. Rola DNaz jako czynników wirulencji pomagających w uniknięciu inaktywacji przez komórki układu immunologicznego została niedawno wykazana dla *S. pyogenes* [115].

Równie wcześnie jak streptodornazę zidentyfikowano kolejne białko produkowane przez *S. dysagalactiae* subsp. *equisimilis* – streptokinazę [77], które podobnie jak streptodornaza miało początkowo zastosowanie jako lek. Aktywność enzymatyczna streptokinazy pozwala paciorkowcom na rozprzestrzenianie się w ciele gospodarza. Przekształca ona bowiem plazminogen w plazminę, aktywny enzym proteolityczny, który rozkłada m.in. włókna fibrynowe oraz inne białka macierzy pozakomórkowej (fibronektyna, laminina). W związku z jej trombolitycznymi właściwościami, streptokinaza początkowo wykorzystywana była w terapii zawałów serca, stąd też szerokie badania związane z identyfikacją

szczepów produkujących ją na dużą skalę. Streptokinaza jest białkiem specyficznym w stosunku do gospodarza, co oznacza, że streptokinaza pochodząca ze szczepów infekujących ludzi, nie będzie działać na plazminogen z różnych gatunków zwierząt, mimo jego wysokiej homologii na poziomie aminokwasowym (80–90%). Pomiędzy streptokinazą izolowaną ze szczepów GGS i GCS, zakażających różnych gospodarzy, występuje jedynie ok. 30% podobieństwo sekwencji aminokwasów [23]. Zależna od warunków środowiska ekspresja streptokinazy regulowana jest przez dwuskładnikowe systemy regulatorowe CovRS i FasCAX [113].

Kolejne białko wiążące plazminogen scharakteryzowane w GCS to homolog białka PAM ze *S. pyogenes* [10]. Białko to posiada charakterystyczną sekwencję sygnałową, region tandemowych sekwencji powtórzonych oraz konserwowany region kotwiczący w ścianie komórkowej, czyli struktury typowe dla grupy białek podobnych do białek M (M-podobnych). W przeciwieństwie do swojego odpowiednika w GAS, posiada ono dodatkowe miejsca oddziaływania z innymi białkami surowicy, takimi jak fibrynogen i albumina [8]. Wiązanie plazminogenu przez białko PAM nie powoduje jego aktywacji, dlatego też sugeruje się, iż odbywa się to we współpracy ze streptokinazą. Ponadto, agregacja białka z plazminogenem wpływa na jego adhezję do komórek nosogardła (linia komórek Detroit 562) [11]. Niektóre białka M-podobne w regionie tandemowych sekwencji powtórzonych posiadają charakterystyczny motyw, składający się z ośmiu peptydów, który umożliwia oddziaływanie z kolagenem. Motyw zyskał nazwę PARF (*peptide associated with rheumatic fever*) w związku z tym, iż obecność agregatów białka, posiadającego dany motyw, z kolagenem przyczynia się do autoimmunologicznej odpowiedzi gospodarza, która obserwowana jest często u pacjentów z objawami ostrej gorączki reumatycznej [7].

Oprócz genów homologicznych do tych, kodujących białko M, czy streptokinazę, w genomie szczepu GGS wykryto również m.in. gen *slo*, dla streptolizyny O [105]. Streptolizyna O należy do rodziny białek sekrecyjnych, które posiadają zdolność oddziaływania z cholesterolem, występującym w błonach komórek eukariotycznych. Wiązanie się kolejnych cząsteczek (monomerów) streptolizyny O w miejscu docelowym, pozwala na utworzenie w błonie porów o średnicy ok. 30 nm. Permeabilizacja błon związana jest nie tylko z niszczeniem komórek, ale również z uwalnianiem cytochromu c do cytoplazmy oraz transportem enzymu glikohydrolazy NAD⁺ do komórek gospodarza. Enzym ten przekształca NAD⁺ w cykliczną ADP-rybozę, cząsteczkę sygnałową, biorącą udział w regulacji stężenia jonów wapnia w komórce. Natomiast główna aktywność tego enzymu czyli hydroliza NAD⁺, prowadzi do wyczerpania puli NAD⁺ i ATP, a w konsekwencji do śmierci komórki. [82, 123].

Peptydaza C5a to następny ważny element w procesie patogenezы paciorkowców. Enzym odgrywa dwie role, jako czynnik umożliwiający zatrzymanie kaskady reakcji prowadzących do utworzenia stanu zapalnego oraz zapewnia oddziaływanie z fibronektyną. Peptydaza C5a jest proteazą serynową, zakotwiczoną w ścianie komórkowej bakterii. Gen kodujący peptydazę, wykrywany jest wśród wszystkich izolatów *S. pyogenes* (*scpA*) [132], wszystkich izolatów ludzkich i niektórych izolatów odzwierzęcych *S. agalactiae* (*scpB*) [43] oraz izolatów ludzkich GGS i GCS (*scpG*, *scpC*) [29]. Pomiędzy tymi gatunkami gen *scp* jest wysoce konserwowany, co sugeruje jego horyzontalny transfer. Hipotezę tę popiera fakt, iż powyżej genu znajduje się jedna kopia elementu insercyjnego ISSag2, a poniżej – element insercyjny ISSag1, kodujący białko transpozazy, i druga kopia ISSag2 [43]. Na N-końcu białka peptydazy znajduje się domena proteolityczna [21]. Jest to miejsce oddziaływania oraz enzymatycznej dezaktywacji składnika dopełniacza – anafilotoksyny C5a. Cięcie składnika dopełniacza zachodzi na jego C-końcu, w którym występują aminokwasy umożliwiające oddziaływanie z innymi elementami układu immunologicznego [17]. Ponadto, wykryto zdolność tej peptydazy do oddziaływania z fibronektyną, co może mieć przełożenie na zdolność inwazji paciorkowców do nabłonka [21, 27].

Białka układu dopełniacza są również inaktywowane przez sekrecyjne białko SIC (*streptococcal inhibitor of complement*). Obecność genu *sic*, obserwowana była do tej pory jedynie wśród szczepów M1 *S. pyogenes* [3], ostatnio jednak homolog genu *sic* wykryto wśród szczepów *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* [84].

Oprócz genów, których produkty biorą udział w ochronie komórek bakteryjnych przed układem immunologicznym gospodarza oraz w rozprzestrzenianiu się w jego ciele, w genomach paciorkowców grupy C i G znajdują się również geny, których produkty są typowymi czynnikami wirulencji takimi jak adhezyny, toksyny i superantygeny.

Choć pierwsze adhezyny zidentyfikowano w GCS przy użyciu klasycznych biochemicznych technik takich jak np. „phage display” [61, 73], główne zasługi w identyfikacji potencjalnych adhezyn ma genomika [129].

Zidentyfikowano kilka superantygenów GCS/GGS, których dystrybucja często związana jest z obecnością specyficznych mobilnych elementów genetycznych, przynależnością filogenetyczną danego szczepu do odpowiedniego podgatunku lub grupy wywołującej infekcje u ludzi bądź zwierząt. Prowadzone przez wiele lat badania pozwoliły na wykrycie genów kodujących superantygeny *speG*, *speH*, *speI*, *szeF*, *szeN*, *szeP*, *sseL*, *sseM*, *szeL*, *szeM* [1, 4, 30, 92].

Na podstawie analiz sekwencji genomowych GCS/GGS [9, 105] stwierdzono, iż gatunki te są najbliższymi spokrewnione z GAS, a w ich genomach odnajdywane są

homologii głównych genów wirulencji GAS. Poznanie pełnej sekwencji genomu *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* potwierdziło genetyczne pokrewieństwo z GAS, związane z konserwacją wielu genów wirulencji oraz fagów wraz z miejscami ich insercji. W genomie znaleziono także 20 unikalnych dla *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* potencjalnych genów wirulencji, posiadających sekwencję sygnałną i motyw zakotwiczący białko w ścianie komórkowej. Nie wykryto natomiast genu *speB*, kodującego proteazę, operonu *hasABC*, którego produkty uczestniczą w syntezie kwasu hialuronowego oraz genów kodujących superantygeny. Brak danych elementów w genomie może być molekularnym markerem odróżniającym szczepy GCS/GGS od GAS [105].

Podobnie jak w przypadku analizy występowania i ekspresji genów związanych z wirulencją GBS, z pomocą przyszły nowoczesne techniki badawcze. Dzięki nim możliwe było porównanie dużej puli genów, czy nawet całych genomów i poszukiwanie nieznanych do tej pory czynników wirulencji *S. dysgalactiae* homologicznych do czynników *S. pyogenes* [34, 100]. Wykazano, iż około połowa testowanych genów z ludzkich szczepów GCS/GGS posiada swoje odpowiedniki wśród genów GAS kodujących proteazy, adhezyny i toksyny [34]. Natomiast wykorzystując macierze DNA ustalono, że dystrybucja genów wirulencji wśród izolatów odzwierzęcych i ludzkich różni się znacząco. Szczepy GCS/GGS izolowane od zwierząt nie noszą w genomach m.in. genu kodującego peptydazę C5a [100].

Mniej rozpowszechnionym gatunkiem β -hemolizujących paciorkowców niosących na swojej powierzchni antygen C i G jest *Streptococcus phocae*. Został on zidentyfikowany w połowie lat 90-tych XX w. jako patogen morskich ssaków [110], a później odnaleziony również u ryb [45]. Dopiero niedawno rozpoczęły się pierwsze badania dotyczące czynników wirulencji produkowanych przez ten gatunek. Główną przyczyną rozpoczęcia badań była narastająca ilość infekcji i epidemii powodowanych przez *S. phocae* obserwowanych u łososia atlantyckiego [46].

5. Charakterystyka grupy anginosus

Paciorkowce grupy anginosus od lat 80-tych XX w. zaczęły być traktowane jako bardziej spójna grupa i rozpoznawane jako patogen człowieka [102]. Oprócz nazwy „anginosus” wprowadzonej w tym czasie, często spotyka się w starszej literaturze zamienną nazwę „milleri”, która nawet do tej pory często stosowana jest przez autorów z Wielkiej Brytanii. W chwili obecnej przyjmuje się, że w skład grupy wchodzi trzy gatunki, *S. anginosus*, *S. constellatus* subsp. *constellatus*, *S. constellatus* subsp. *pharyngis* oraz *S. intermedius*. Gatunki wchodzące w skład grupy anginosus mogą posiadać

na swojej powierzchni antygen Lancefield A, C, G i F lub też nie posiadać takiego antygeny. Różne izolaty przypisane do poszczególnych gatunków mogą posiadać ponadto różne fenotypy, np. nie wykazywać hemolizy, bądź wykazywać hemolizę typu α lub β [47, 64, 134]. Bakterie grupy anginosus stanowią część naturalnej flory jamy ustnej oraz błon śluzowych układu oddechowego, pokarmowego i moczowo-płciowego, związane są jednak również z szeregiem infekcji [102, 134]. Charakterystyczną formą infekcji wywołanych przez grupę anginosus są ropnie wątroby i mózgu, co najprawdopodobniej warunkowane jest przez dużą oporność tych bakterii na zabijanie przez limfocyty i zahamowanie chemotaksji [130].

Większość dostępnej literatury dotyczącej chorobotwórczości grupy anginosus, skupia się na opisach przypadków i analizach epidemiologicznych. Dzięki tym pracom wyłania się zagrożenie, jakie może być niesione przez te bakterie i jak bardzo jest niedoszacowane przez lekarzy [101]. Sugeruje się również związek pomiędzy infekcjami *S. anginosus* oraz *Streptococcus mitis* a występowaniem raka przełyku i maszyną indukcyjną produkcji cytokin pozapalnych podczas infekcji [88]. Wydaje się jednak, że z tworzeniem ropni u ludzi, związane są raczej *S. intermedius* i *S. constellatus* [28].

Stosunkowo najczęściej, również w Polsce, izoluje się *S. anginosus* i *S. constellatus*, a występowanie *S. intermedius* jest rzadsze [28] (O b s z a ń s k a i S i t k i e w i c z, dane niepublikowane). Podobnie do innych paciorkowców infekcje często występują u dzieci i pacjentów z dodatkowymi chorobami, a same bakterie są znaczącym rezerwuarem genów oporności na antybiotyki [36].

Czynniki wirulencji grupy anginosus nie są właściwie poznane. Na przykład do niedawna nie było wiadomo, w jaki sposób zbudowana jest otoczka u tej grupy bakterii. Niemniej jednak wyniki eksperymentów potwierdzają jej wpływ na patogenezę i pokazują, że szczepy otoczkowe są bardziej wirulentne w mysim modelu ropnia: hamują fagocytozę i fagocytarne zabijanie przez neutrofile [60]. Analiza trzech dostępnych sekwencji genomowych, oraz sekwencji która została uzyskana w naszym laboratorium (O b s z a ń s k a, K e r n i S i t k i e w i c z, dane niepublikowane) wskazuje na obecność genu kodującego białko PGA_{cap}, związane z produkcją otoczki zbudowanej z poli- γ -glutaminianu (PGA). Niestety, w sekwencji genomowej nie odnaleziono pozostałych trzech genów *cap* związanych z produkcją tego polimeru. Otoczka PGA występuje u kilku Gram-dodatnich gatunków bakterii np. z rodzaju *Bacillus* i u *Staphylococcus epidermidis*. Utrudnia dostęp przeciwciał do komórki bakterii i zabezpiecza przed peptydami antybakteryjnymi [25]. W sekwencji genomowej zidentyfikowano natomiast kompletny operon *cas*, który, podobnie jak w przypadku *S. pneumoniae* czy *S. agalactiae*, odpowie-

dzialny jest za syntezę wielocukrowej otoczki. Dopiero niedawno opublikowano pracę opisującą identyfikację operonu *cps* w *S. anginosus* [125].

Dość nieliczne opublikowane analizy opisują potencjalne czynniki wirulencji paciorkowców grupy anginosus, które mogą być zaangażowane w interakcje z ludzkimi komórkami. Niepotwierdzonymi eksperymentalnie czynnikami, które mogą mieć związek z infekcją, są opisane na początku lat 90-tych XX w. neuramidaza [134], sjalidaza [138], białka wiążące albuminy [136], hialuronidaza i depolimeraza siarczanu chondroityny [54] oraz DNazy [61].

Nieco później opisano intermedilizynę – cytolizynę produkowaną przez paciorkowce grupy anginosus, która jest wysoce gatunkowo specyficzna i powoduje lizę ludzkich erytrocytów oraz komórek nerwowych i hepatocytów [86]. Późniejsze badania wykazały, iż jest to białko specyficznie związane ze *S. intermedius*, a poziom jego produkcji jest najwyższy w ropniach mózgu i wątroby, a najniższy w naturalnej płytce nazębnej, co sugeruje związek z infekcjami inwazyjnymi [87].

Nie jest dotąd znany mechanizm ani przyczyna preferencyjnego tworzenia ropni przez paciorkowce grupy anginosus, jednak może mieć to związek z produkcją siarkowodoru z L-cysteiny w wyniku działania desulfhidrylasy L-cysteiny. Transkrypt genu kodującego ten enzym jest wykrywany w eksperymentalnym modelu ropnia u myszy [118]. Inna hipoteza mówi o mechanizmie podobnym do opisanego dla GAS [128] i *Staphylococcus aureus* [53] czyli zwiększonej przeżywalności bakterii z grupy anginosus po interakcji z komórkami ludzkiego układu immunologicznego i fagocytozie przez neutrofile [130]. Jeszcze mniej badań dotyczy fizjologii tej grupy bakterii. Zaledwie pojedyncze publikacje odnoszą się do metabolizmu, kompetencji czy też regulacji ekspresji genów [2, 51]

6. Podsumowanie

Oprócz dotychczas znanych i badanych ludzkich patogenów należących do rodzaju *Streptococcus* takich jak *S. pyogenes* czy *S. pneumoniae*, od lat 80-tych XX w. mamy do czynienia ze zwiększającą się liczbą gatunków patogennych dla człowieka, a uznawanych do tej pory za patogeny zwierząt. Próby wyjaśnienia mechanizmów odpowiedzialnych za plastyczność tych organizmów i poszerzające się spektrum gospodarza skupiają się głównie na charakterystyce czynników wirulencji. W ostatnich latach niezwykle cennych informacji, na temat możliwości wywoływania ciężkich zakażeń u ludzi, dostarczyła genomika tej grupy bakterii.

Artykuł powstał dzięki finansowemu wsparciu z grantu N N401 535940 oraz Narodowemu Programowi Ochrony Antybiotyków (NPOA-Moduł1)

8. Piśmiennictwo

- Abdelsalam M., Chen S.C., Yoshida T.: Dissemination of streptococcal pyrogenic exotoxin G (speG) with an IS-like element in fish isolates of *Streptococcus dysgalactiae*. *FEMS Microbiol. Lett.* **309**, 105–113 (2010)
- Ahmed N.A., Petersen F.C., Scheie A.A.: AI-2 quorum sensing affects antibiotic susceptibility in *Streptococcus anginosus*. *J. Antimicrob. Chemother.* **60**, 49–53 (2007)
- Akesson P., Sjöholm A.G., Björck L.: Protein SIC, a novel extracellular protein of *Streptococcus pyogenes* interfering with complement function. *J. Biol. Chem.* **271**, 1081–1088 (1996)
- Alber J., El-Sayed A., Estoepangestie S., Lammner C., Zschock M.: Dissemination of the superantigen encoding genes *seeL*, *seeM*, *szeL* and *szeM* in *Streptococcus equi* subsp. *equi* and *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Vet. Microbiol.* **109**, 135–141 (2005)
- Banerjee A., Kim B.J., Carmona E.M., Cutting A.S., Gurney M.A., Carlos C., Feuer R., Prasadara N.V., Doran K.S.: Bacterial Pili exploit integrin machinery to promote immune activation and efficient blood-brain barrier penetration. *Nat. Commun.* **2**, 462 (2011)
- Baron M.J., Bolduc G.R., Goldberg M.B., Auperin T.C., Madoff L.C.: Alpha C protein of group B *Streptococcus* binds host cell surface glycosaminoglycan and enters cells by an actin-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* **279**, 24714–24723 (2004)
- Barroso V., Rohde M., Davies M.R., Gillen C.M., Nitsche-Schmitz D.P., Dinkla K., Chhatwal G.S.: Identification of active variants of PARF in human pathogenic group C and group G streptococci leads to an amended description of its consensus motif. *Int. J. Med. Microbiol.* **299**, 547–553 (2009)
- Ben Nasr A., Wistedt A., Ringdahl U., Sjöbring U.: Streptokinase activates plasminogen bound to human group C and G streptococci through M-like proteins. *Eur. J. Biochem.* **222**, 267–276 (1994)
- Beres S.B., Sesso R., Pinto S.W., Hoe N.P., Porcella S.F., Deleo F.R., Musser J.M.: Genome sequence of a Lancefield group C *Streptococcus zooepidemicus* strain causing epidemic nephritis: new information about an old disease. *PLoS One*, **3**, e3026 (2008)
- Bergmann R., Dinkla K., Nitsche-Schmitz D.P., Graham R.M., Luttge M., Sanderson-Smith M.L., Nerlich A., Rohde M., Chhatwal G.S.: Biological functions of GCS3, a novel plasminogen-binding protein of *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis*. *Int. J. Med. Microbiol.* **301**, 157–164 (2011)
- Bergmann S., Hammerschmidt S.: Fibrinolysis and host response in bacterial infections. *Thromb. Haemost.* **98**, 512–520 (2007)
- Bernheimer A.W., Cantoni G.L.: The Toxic Action of Preparations Containing the Oxygen-Labile Hemolysin of *Streptococcus Pyogenes*: Iii. Induction in Mice of Temporary Resistance to the Lethal Effect of the Toxin. *J. Exp. Med.* **86**, 193–202 (1947)
- Bert F., Lambert-Zechovsky N.: Septicemia caused by *Streptococcus canis* in a human. *J. Clin. Microbiol.* **35**, 777–779 (1997)
- Bisno A.L., Collins C.M., Turner J.C.: M proteins of group C streptococci isolated from patients with acute pharyngitis. *J. Clin. Microbiol.* **34**, 2511–2515 (1996)
- Blank L.M., Hugenoltz P., Nielsen L.K.: Evolution of the hyaluronic acid synthesis (has) operon in *Streptococcus zooepidemicus* and other pathogenic streptococci. *J. Mol. Evol.* **67**, 13–22 (2008)
- Bohach G.A., Hauser A.R., Schlievert P.M.: Cloning of the gene, *speB*, for streptococcal pyrogenic exotoxin type B in *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* **56**, 1665–1667 (1988)
- Bohnsack J.F., Widjaja K., Ghazizadeh S., Rubens C.E., Hillyard D.R., Parker C.J., Albertine K.H., Hill H.R.: A role for C5 and C5a-ase in the acute neutrophil response to group B streptococcal infections. *J. Infect. Dis.* **175**, 847–855 (1997)
- Bolduc G.R., Baron M.J., Gravekamp C., Lachenauer C.S., Madoff L.C.: The alpha C protein mediates internalization of group B *Streptococcus* within human cervical epithelial cells. *Cell. Microbiol.* **4**, 751–758 (2002)
- Brandt C.M., Haase G., Schnitzler N., Zbinden R., Lutticken R.: Characterization of blood culture isolates of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possessing Lancefield's group A antigen. *J. Clin. Microbiol.* **37**, 4194–4197 (1999)
- Brandt C.M., Spellerberg B.: Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 766–772 (2009)
- Brown C.K., Gu Z.Y., Matsuka Y.V., Purushothaman S.S., Winter L.A., Cleary P.P., Olmsted S.B., Ohlendorf D.H., Earhart C.A.: Structure of the streptococcal cell wall C5a peptidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 18391–18396 (2005)
- Bryan J.D., Shelper D.W.: *Streptococcus agalactiae* CspA is a serine protease that inactivates chemokines. *J. Bacteriol.* **191**, 1847–1854 (2009)
- Caballero A.R., Lottenberg R., Johnston K.H.: Cloning, expression, sequence analysis, and characterization of streptokinases secreted by porcine and equine isolates of *Streptococcus equisimilis*. *Infect. Immun.* **67**, 6478–6486 (1999)
- Campbell J.R., Baker C.J., Edwards M.S.: Deposition and degradation of C3 on type III group B streptococci. *Infect. Immun.* **59**, 1978–1983 (1991)
- Candela T., Fouet A.: Poly-gamma-glutamate in bacteria. *Mol. Microbiol.* **60**, 1091–1098 (2006)
- Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M.: The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet. Infect. Dis.* **5**, 685–694 (2005)
- Cheng Q., Staflieni D., Purushothaman S.S., Cleary P.: The group B streptococcal C5a peptidase is both a specific protease and an invasin. *Infect. Immun.* **70**, 2408–2413 (2002)
- Claridge J.E., 3rd, Attorri S., Musher D.M., Hebert J., Dunbar S.: *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* ("*Streptococcus milleri* group") are of different clinical importance and are not equally associated with abscess. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 1511–1515 (2001)
- Cleary P.P., Peterson J., Chen C., Nelson C.: Virulent human strains of group G streptococci express a C5a peptidase enzyme similar to that produced by group A streptococci. *Infect. Immun.* **59**, 2305–2310 (1991)
- Commons R.J., Smeesters P.R., Proft T., Fraser J.D., Robins-Browne R., Curtis N.: Streptococcal superantigens: Categorization and clinical associations. *Trends. Mol. Med.* w druku, (2013)
- Courtney H.S., Hasty D.L., Dale J.B.: Molecular mechanisms of adhesion, colonization, and invasion of group A streptococci. *Ann. Med.* **34**, 77–87 (2002)
- Creti R., Fabretti F., Orefici G., von Hunolstein C.: Multiplex PCR assay for direct identification of group B streptococcal alpha-protein-like protein genes. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 1326–1329 (2004)
- Cunningham M.W.: Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **13**, 470–511 (2000)
- Davies M.R., McMillan D.J., Beiko R.G., Barroso V., Geffers R., Sriprakash K.S., Chhatwal G.S.: Virulence profiling of *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* isolated from infected humans reveals 2 distinct genetic lineages that do not segregate with their phenotypes or propensity to cause diseases. *Clin. Infect. Dis.* **44**, 1442–1454 (2007)
- Davis L., Baig M.M., Ayoub E.M.: Properties of extracellular neuraminidase produced by group A streptococcus. *Infect. Immun.* **24**, 780–786 (1979)
- Doern C.D., Burnham C.A.: It's not easy being green: the viridans group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. *J. Clin. Microbiol.* **48**, 3829–3835 (2010)

37. Dogan B., Schukken Y.H., Santisteban C., Boor K.J.: Distribution of serotypes and antimicrobial resistance genes among *Streptococcus agalactiae* isolates from bovine and human hosts. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 5899–5906 (2005)
38. Doran K.S., Nizet V.: Molecular pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection: no longer in its infancy. *Mol. Microbiol.* **54**, 23–31 (2004)
39. Edwards R.J., Taylor G.W., Ferguson M., Murray S., Rendell N., Wrigley A., Bai Z., Boyle J., Finney S.J., Jones A., Russell H.H., Turner C., Cohen J., Faulkner L., Sriskandan S.: Specific C-terminal cleavage and inactivation of interleukin-8 by invasive disease isolates of *Streptococcus pyogenes*. *J. Infect. Dis.* **192**, 783–790 (2005)
40. Efstratiou A.: Pyogenic streptococci of Lancefield groups C and G as pathogens in man. *Soc. Appl. Bacteriol. Symp. Ser.* **26**, 72S–79S (1997)
41. Ellis R.P., Armstrong C.H.: Production of capsules, streptokinase, and streptodornase by *Streptococcus* group E. *Am. J. Vet. Res.* **32**, 349–356 (1971)
42. Facklam R.: What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**, 613–630 (2002)
43. Franken C., Haase G., Brandt C., Weber-Heynemann J., Martin S., Lammler C., Podbielski A., Luttkicken R., Spellerberg B.: Horizontal gene transfer and host specificity of beta-haemolytic streptococci: the role of a putative composite transposon containing *scpB* and *lmb*. *Mol. Microbiol.* **41**, 925–935 (2001)
44. Fulde M., Rohde M., Polok A., Preissner K.T., Chhatwal G.S., Bergmann S.: Cooperative plasminogen recruitment to the surface of *Streptococcus canis* via M protein and enolase enhances bacterial survival. *MBio*, **4**, e00629–e00612 (2013)
45. Gibello A., Mata A.I., Blanco M.M., Casamayor A., Dominguez L., Fernandez-Garayzabal J.F.: First identification of *Streptococcus phocae* isolated from Atlantic salmon (*Salmo salar*). *J. Clin. Microbiol.* **43**, 526–527 (2005)
46. Gonzalez-Contreras A., Magarinos B., Godoy M., Irgang R., Toranzo A.E., Avendano-Herrera R.: Surface properties of *Streptococcus phocae* strains isolated from diseased Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *J. Fish. Dis.* **34**, 203–215 (2011)
47. Grinwis M.E., Sibley C.D., Parkins M.D., Eshagharshan C.S., Rabin H.R., Surette M.G.: Characterization of *Streptococcus milleri* group isolates from expectorated sputum of adult patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* **48**, 395–401 (2010)
48. Hakansson S., Axemo P., Bremme K., Jacobsson A.L., Wallin M.C., Ekstrom C.M., Granlund M., Jacobsson B., Kallen K., Spetz E., Tessin I.: Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **87**, 50–58 (2008)
49. Harris T.O., Shelper D.W., Bohnsack J.F., Rubens C.E.: A novel streptococcal surface protease promotes virulence, resistance to opsonophagocytosis, and cleavage of human fibrinogen. *J. Clin. Invest.* **111**, 61–70 (2003)
50. Hashikawa S., Iinuma Y., Furushita M., Ohkura T., Nada T., Torii K., Hasegawa T., Ohta M.: Characterization of group C and G streptococcal strains that cause streptococcal toxic shock syndrome. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 186–192 (2004)
51. Havarstein L.S., Hakenbeck R., Gaustad P.: Natural competence in the genus *Streptococcus*: evidence that streptococci can change phenotype by interspecies recombinational exchanges. *J. Bacteriol.* **179**, 6589–6594 (1997)
52. Hensler M.E., Quach D., Hsieh C.J., Doran K.S., Nizet V.: CAMP factor is not essential for systemic virulence of Group B *Streptococcus*. *Microb. Pathog.* **44**, 84–88 (2008)
53. Hoe N.P., Ireland R.M., DeLeo F.R., Gowen B.B., Dorward D.W., Voyich J.M., Liu M., Burns E.H., Jr., Culnan D.M., Bretscher A., Musser J.M.: Insight into the molecular basis of pathogen abundance: group A *Streptococcus* inhibitor of complement inhibits bacterial adherence and internalization into human cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 7646–7651 (2002)
54. Homer K.A., Denbow L., Whitley R.A., Beighton D.: Chondroitin sulfate depolymerase and hyaluronidase activities of viridans streptococci determined by a sensitive spectrophotometric assay. *J. Clin. Microbiol.* **31**, 1648–1651 (1993)
55. Huang T.T., Malke H., Ferretti J.J.: The streptokinase gene of group A streptococci: cloning, expression in *Escherichia coli*, and sequence analysis. *Mol. Microbiol.* **3**, 197–205 (1989)
56. Hughes M.J., Moore J.C., Lane J.D., Wilson R., Pribul P.K., Younes Z.N., Dobson R.J., Everest P., Reason A.J., Redfern J.M., Greer F.M., Paxton T., Panico M., Morris H.R., Feldman R.G., Santangelo J.D.: Identification of major outer surface proteins of *Streptococcus agalactiae*. *Infect. Immun.* **70**, 1254–1259 (2002)
57. Joachim A., Matee M.I., Massawe F.A., Lyamuya E.F.: Maternal and neonatal colonisation of group B streptococcus at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *BMC Public Health*. **9**, 437 (2009)
58. Jones A.L., Knoll K.M., Rubens C.E.: Identification of *Streptococcus agalactiae* virulence genes in the neonatal rat sepsis model using signature-tagged mutagenesis. *Mol. Microbiol.* **37**, 1444–1455 (2000)
59. Kadanali A., Altöparlak U., Kadanali S.: Maternal carriage and neonatal colonisation of group B streptococcus in eastern Turkey: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *Int. J. Clin. Pract.* **59**, 437–440 (2005)
60. Kanamori S., Kusano N., Shinzato T., Saito A.: The role of the capsule of the *Streptococcus milleri* group in its pathogenicity. *J. Infect. Chemother.* **10**, 105–109 (2004)
61. Karlstrom A., Jacobsson K., Flock M., Flock J.I., Guss B.: Identification of a novel collagen-like protein, SclC, in *Streptococcus equi* using signal sequence phage display. *Vet. Microbiol.* **104**, 179–188 (2004)
62. Keefe G.P.: *Streptococcus agalactiae* mastitis: a review. *Can. Vet. J.* **38**, 429–437 (1997)
63. Kjems E., Perch B., Henrichsen J.: Serotypes of group B streptococci and their relation to hyaluronidase production and hydrolysis of salicin. *J. Clin. Microbiol.* **11**, 111–113 (1980)
64. Kohler W.: The present state of species within the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. *Int. J. Med. Microbiol.* **297**, 133–150 (2007)
65. Korman T.M., Boers A., Gooding T.M., Curtis N., Visvanathan K.: Fatal case of toxic shock-like syndrome due to group C streptococcus associated with superantigen exotoxin. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 2866–2869 (2004)
66. Lamy M.C., Zouine M., Fert J., Vergassola M., Couve E., Pellegrini E., Glaser P., Kunst F., Msadek T., Trieu-Cuot P., Poyart C.: CovS/CovR of group B streptococcus: a two-component global regulatory system involved in virulence. *Mol. Microbiol.* **54**, 1250–1268 (2004)
67. Lancefield R.C.: The Antigenic Complex of *Streptococcus haemolyticus*: II. Chemical and Immunological Properties of the Protein Fractions. *J. Exp. Med.* **47**, 469–480 (1928)
68. Lancefield R.C.: A Serological Differentiation of Human and Other Groups of Hemolytic Streptococci. *J. Exp. Med.* **57**, 571–595 (1933)
69. Lang S., Palmer M.: Characterization of *Streptococcus agalactiae* CAMP factor as a pore-forming toxin. *J. Biol. Chem.* **278**, 38167–38173 (2003)
70. Lannergard J., Guss B.: IdeE, an IgG-endopeptidase of *Streptococcus equi* ssp. *equi*. *FEMS Microbiol. Lett.* **262**, 230–235 (2006)

71. Lauer P., Rinaudo C. D., Soriani M., Margarit I., Maione D., Rosini R., Taddei A. R., Mora M., Rappuoli R., Grandi G., Telford J. L.: Genome analysis reveals pili in Group B *Streptococcus*. *Science*, **309**, 105 (2005)
72. Lee M., Song K.B.: Purification of streptodornase from *Streptococcus equisimilis* and its DNA-induced conformational change. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **230**, 13–15 (1997)
73. Lindmark H., Guss B.: SFS, a novel fibronectin-binding protein from *Streptococcus equi*, inhibits the binding between fibronectin and collagen. *Infect. Immun.* **67**, 2383–2388 (1999)
74. Lynskey N.N., Lawrenson R.A., Srisakandian S.: New understandings in *Streptococcus pyogenes*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **24**, 196–202 (2011)
75. Łysakowska M., Bigos M., Wasiela M.: Budowa, regulacja i znaczenie czynników wirulencji szczepów *S. agalactiae*. *Post. Mikrobiol.* **52**, 41–52 (2013)
76. Maisey H.C., Doran K.S., Nizet V.: Recent advances in understanding the molecular basis of group B *Streptococcus* virulence. *Expert. Rev. Mol. Med.* **10**, e27 (2008)
77. Malke H., Roe B., Ferretti J.J.: Nucleotide sequence of the streptokinase gene from *Streptococcus equisimilis* H46A. *Gene*, **34**, 357–362 (1985)
78. McMillan D.J., Davies M.R., Good M.F., Sriprakash K.S.: Immune response to superoxide dismutase in group A streptococcal infection. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **40**, 249–256 (2004)
79. Mereghetti L., Sitkiewicz I., Green N.M., Musser J.M.: Extensive adaptive changes occur in the transcriptome of *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus) in response to incubation with human blood. *PLoS One*, **3**, e3143 (2008)
80. Mereghetti L., Sitkiewicz I., Green N.M., Musser J.M.: Identification of an unusual pattern of global gene expression in group B *Streptococcus* grown in human blood. *PLoS One*, **4**, e7145 (2009)
81. Mereghetti L., Sitkiewicz I., Green N.M., Musser J.M.: Remodeling of the *Streptococcus agalactiae* transcriptome in response to growth temperature. *PLoS One*, **3**, e2785 (2008)
82. Michos A., Gryllos I., Hakansson A., Srivastava A., Kokkottou E., Wessels M.R.: Enhancement of streptolysin O activity and intrinsic cytotoxic effects of the group A streptococcal toxin, NAD-glycohydrolase. *J. Biol. Chem.* **281**, 8216–8223 (2006)
83. Milligan T.W., Straus D.C., Mattingly S.J.: Extracellular neuraminidase production by group B streptococci. *Infect. Immun.* **18**, 189–195 (1977)
84. Minami M., Ichikawa M., Matsui H., Hata N., Wakiyama N., Matsumoto M., Ohta M., Hasegawa T.: Prevalence of a streptococcal inhibitor of a complement-mediated cell lysis-like gene (sicG) in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Curr. Microbiol.* **62**, 884–887 (2011)
85. Mora M., Bensi G., Capo S., Falugi F., Zingaretti C., Manetti A.G., Maggi T., Taddei A.R., Grandi G., Telford J.L.: Group A *Streptococcus* produce pilus-like structures containing protective antigens and Lancefield T antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 15641–15646 (2005)
86. Nagamune H., Ohnishi C., Katsuura A., Fushitani K., Whitley R.A., Tsuji A., Matsuda Y.: Intermedilysin, a novel cytotoxin specific for human cells secreted by *Streptococcus intermedius* UNS46 isolated from a human liver abscess. *Infect. Immun.* **64**, 3093–3100 (1996)
87. Nagamune H., Whitley R.A., Goto T., Inai Y., Maeda T., Hardie J.M., Kourai H.: Distribution of the intermedilysin gene among the anginosus group streptococci and correlation between intermedilysin production and deep-seated infection with *Streptococcus intermedius*. *J. Clin. Microbiol.* **38**, 220–226 (2000)
88. Narikiyo M., Tanabe C., Yamada Y., Igaki H., Tachimori Y., Kato H., Muto M., Montesano R., Sakamoto H., Nakajima Y., Sasaki H.: Frequent and preferential infection of *Treponema denticola*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus anginosus* in esophageal cancers. *Cancer. Sci.* **95**, 569–574 (2004)
89. Nizet V.: Streptococcal beta-hemolysins: genetics and role in disease pathogenesis. *Trends. Microbiol.* **10**, 575–580 (2002)
90. O'Connor S.P., Cleary P.P.: Localization of the streptococcal C5a peptidase to the surface of group A streptococci. *Infect. Immun.* **53**, 432–434 (1986)
91. Olsen R.J., Sitkiewicz I., Ayeras A.A., Gonulal V.E., Cantu C., Beres S.B., Green N.M., Lei B., Humbird T., Greaver J., Chang E., Ragasa W.P., Montgomery C.A., Cartwright J., Jr., McGeer A., Low D.E., Whitney A.R., Cagle P.T., Blasdel T.L., DeLeo F.R., Musser J.M.: Decreased necrotizing fasciitis capacity caused by a single nucleotide mutation that alters a multiple gene virulence axis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 888–893 (2010)
92. Paillot R., Darby A.C., Robinson C., Wright N.L., Steward K.F., Anderson E., Webb K., Holden M.T., Efstratiou A., Broughton K., Jolley K.A., Priestnall S.L., Marotti Campi M.C., Hughes M.A., Radford A., Erles K., Waller A.S.: Identification of three novel superantigen-encoding genes in *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *szeF*, *szeN*, and *szeP*. *Infect. Immun.* **78**, 4817–4827 (2010)
93. Pancholi V., Fischetti V.A.: A novel plasminogen/plasmin binding protein on the surface of group A streptococci. *Adv. Exp. Med. Biol.* **418**, 597–599 (1997)
94. Park S.E., Jiang S., Wessels M.R.: CsrRS and environmental pH regulate group B *Streptococcus* adherence to human epithelial cells and extracellular matrix. *Infect. Immun.* (2012)
95. Pike R.M.: Hyaluronidase and hyaluronic acid of group A streptococci. *Am. J. Med.* **4**, 468 (1948)
96. Pinho M.D., Melo-Cristino J., Ramirez M.: Clonal relationships between invasive and noninvasive Lancefield group C and G streptococci and emm-specific differences in invasiveness. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 841–846 (2006)
97. Poyart C., Pellegrini E., Gaillot O., Boumaila C., Baptista M., Trieu-Cuot P.: Contribution of Mn-cofactored superoxide dismutase (SodA) to the virulence of *Streptococcus agalactiae*. *Infect. Immun.* **69**, 5098–5106 (2001)
98. Poyart C., Quesne G., Coulon S., Berche P., Trieu-Cuot P.: Identification of streptococci to species level by sequencing the gene encoding the manganese-dependent superoxide dismutase. *J. Clin. Microbiol.* **36**, 41–47 (1998)
99. Rasmussen M., Muller H.P., Bjorck L.: Protein GRAB of *Streptococcus pyogenes* regulates proteolysis at the bacterial surface by binding alpha2-macroglobulin. *J. Biol. Chem.* **274**, 15336–15344 (1999)
100. Rato M.G., Nerlich A., Bergmann R., Bexiga R., Nunes S.F., Vilela C.L., Santos-Sanches I., Chhatwal G.S.: Virulence gene pool detected in bovine group C *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* isolates by use of a group A *S. pyogenes* virulence microarray. *J. Clin. Microbiol.* **49**, 2470–2479 (2011)
101. Reissmann S., Friedrichs C., Rajkumari R., Itzek A., Fulde M., Rodloff A.C., Brahmadahan K.N., Chhatwal G.S., Nitsche-Schmitz D.P.: Contribution of *Streptococcus anginosus* to infections caused by groups C and G streptococci, southern India. *Emerg. Infect. Dis.* **16**, 656–663 (2010)
102. Ruoff K.L.: Streptococcal Diseases. [w] *Topley and Wilson's Microbiology and microbial infections*, 257–275 ed. 9 (1998)
103. Schnitzler N., Podbielski A., Baumgarten G., Mignon M., Kaufhold A.: M or M-like protein gene polymorphisms in human group G streptococci. *J. Clin. Microbiol.* **33**, 356–363 (1995)
104. Shet A., Ferrieri P.: Neonatal & maternal group B streptococcal infections: a comprehensive review. *Indian. J. Med. Res.* **120**, 141–150 (2004)
105. Shimomura Y., Okumura K., Murayama S.Y., Yagi J., Ubukata K., Kirikae T., Miyoshi-Akiyama T.: Complete genome

- sequencing and analysis of a Lancefield group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STSS). *BMC Genomics*, **12**, 17 (2011)
106. Sitkiewicz I., Green N.M., Guo N., Bongiovanni A.M., Witkin S.S., Musser J.M.: Transcriptome adaptation of group B *Streptococcus* to growth in human amniotic fluid. *PLoS One*, **4**, e6114 (2009)
 107. Sitkiewicz I., Hryniewicz W.: Pyogenic streptococci-danger of re-emerging pathogens. *Pol. J. Microbiol.* **59**, 219–226 (2010)
 108. Sitkiewicz I., Musser J.M.: Analysis of growth-phase regulated genes in *Streptococcus agalactiae* by global transcript profiling. *BMC Microbiol.* **9**, 32 (2009)
 109. Sitkiewicz I., Stockbauer K.E., Musser J.M.: Secreted bacterial phospholipase A2 enzymes: better living through phospholipolysis. *Trends. Microbiol.* **15**, 63–69 (2007)
 110. Skaar I., Gaustad P., Tonjum T., Holm B., Stenwig H.: *Streptococcus phocae* sp. nov., a new species isolated from clinical specimens from seals. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **44**, 646–650 (1994)
 111. Skoff T.H., Farley M.M., Petit S., Craig A.S., Schaffner W., Gershman K., Harrison L.H., Lynfield R., Mohle-Boetani J., Zansky S., Albanese B.A., Stefonek K., Zell E.R., Jackson D., Thompson T., Schrag S.J.: Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990–2007. *Clin. Infect. Dis.* **49**, 85–92 (2009)
 112. Slotved H.C., Kong F., Lambertsen L., Sauer S., Gilbert G.L.: Serotype IX, a Proposed New *Streptococcus agalactiae* Serotype. *J. Clin. Microbiol.* **45**, 2929–2936 (2007)
 113. Steiner K., Malke H.: Dual control of streptokinase and streptolysin S production by the covRS and fasCAX two-component regulators in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Infect. Immun.* **70**, 3627–3636 (2002)
 114. Sting R., Schaufuss P., Blobel H.: Isolation and characterization of hyaluronidases from *Streptococcus dysgalactiae*, *S. zooepidemicus* and *S. equi*. *Zentralbl. Bakteriol.* **272**, 276–282 (1990)
 115. Sumby P., Barbian K.D., Gardner D.J., Whitney A.R., Welty D.M., Long R.D., Bailey J.R., Parnell M.J., Hoe N.P., Adams G.G., Deleo F.R., Musser J. M.: Extracellular deoxyribonuclease made by group A *Streptococcus* assists pathogenesis by enhancing evasion of the innate immune response. *Proc Natl Acad. Sci. USA*, **102**, 1679–1684 (2005)
 116. Szczypa K., Wilemska J., Hryniewicz W., Sitkiewicz I.: Epidemiologia zakażeń *Streptococcus pyogenes*, struktura klonalna populacji i antybiotykooporność. *Post. Mikrobiol.* **52**, 223–232 (2013)
 117. Szczypa K., Wilemska J., Hryniewicz W., Sitkiewicz I.: Mechanizmy wirulencji *Streptococcus pyogenes*. *Post. Mikrobiol.* **51**, 3–15 (2011)
 118. Takahashi S., Nagano Y., Nagano N., Hayashi O., Taguchi F., Okuwaki Y.: Role of C5a-ase in group B streptococcal resistance to opsonophagocytic killing. *Infect Immun* **63**, 4764–4769 (1995)
 119. Taketo Y.: Studies on the Phenomenon of High Promotion by Nucleic Acid of the Production of Streptolysin S of Hemolytic *Streptococcus*. 19. Isolation and Properties of Ribonucleic Acid from Peptone. *Jpn. J. Exp. Med.* **33**, 33–40 (1963)
 120. Tanaka D., Isobe J., Watahiki M., Nagai Y., Katsukawa C., Kawahara R., Endoh M., Okuno R., Kumagai N., Matsumoto M., Morikawa Y., Ikebe T., Watanabe H.: Genetic features of clinical isolates of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possessing Lancefield's group A antigen. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 1526–1529 (2008)
 121. Tart A.H., Walker M.J., Musser J.M.: New understanding of the group A *Streptococcus* pathogenesis cycle. *Trends. Microbiol.* **15**, 318–325 (2007)
 122. Tettelin H., Massignani V., Cieslewicz M.J., Donati C., Medini D., Ward N.L., Angiuoli S.V., Crabtree J., Jones A.L., Durkin A.S., Deboy R.T., Davidsen T.M., Mora M., Scarselli M., Margarit Y., Ros I., Peterson J.D., Hauser C.R., Sundaram J.P., Nelson W.C., Madupu R., Brinkac L.M., Dodson R.J., Rosovitz M.J., Sullivan S.A., Daugherty S.C., Haft D.H., Selengut J., Gwinn M.L., Zhou L., Zafar N., Khouri H., Radune D., Dimitrov G., Watkins K., O'Connor K.J., Smith S., Utterback T.R., White O., Rubens C. E., Grandi G., Madoff L. C., Kasper D. L., Telford J.L., Wessels M.R., Rappuoli R., Fraser C.M.: Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial “pan-genome”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 13950–13955 (2005)
 123. Timmer A.M., Timmer J.C., Pence M.A., Hsu L.C., Ghochani M., Frey T.G., Karin M., Salvesen G.S., Nizet V.: Streptolysin O promotes group A *Streptococcus* immune evasion by accelerated macrophage apoptosis. *J. Biol. Chem.* **284**, 862–871 (2009)
 124. Timoney J.F.: The pathogenic equine streptococci. *Vet. Res.* **35**, 397–409 (2004)
 125. Tsunashima H., Miyake K., Motono M., Iijima S.: Organization of the capsule biosynthesis gene locus of the oral streptococcus *Streptococcus anginosus*. *J. Biosci. Bioeng.* **113**, 271–278 (2012)
 126. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J.: Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* **59**, 1–36 (2010)
 127. von Pawel-Rammingen U., Johansson B.P., Björck L.: Ide S, a novel streptococcal cysteine proteinase with unique specificity for immunoglobulin G. *EMBO J.* **21**, 1607–1615 (2002)
 128. Voyich J.M., Braughton K.R., Sturdevant D.E., Vuong C., Kobayashi S.D., Porcella S.F., Otto M., Musser J.M., DeLeo F.R.: Engagement of the pathogen survival response used by group A *Streptococcus* to avert destruction by innate host defense. *J. Immunol.* **173**, 1194–1201 (2004)
 129. Waller A.S., Paillot R., Timoney J.F.: *Streptococcus equi*: a pathogen restricted to one host. *J. Med. Microbiol.* **60**, 1231–1240 (2011)
 130. Wanahita A., Goldsmith E.A., Musher D.M., Clarridge J.E., 3rd, Rubio J., Krishnan B., Trial J.: Interaction between human polymorphonuclear leukocytes and *Streptococcus milleri* group bacteria. *J. Infect. Dis.* **185**, 85–90 (2002)
 131. Wessels M.R., Moses A.E., Goldberg J.B., DiCesare T.J.: Hyaluronic acid capsule is a virulence factor for mucoid group A streptococci. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 8317–8321 (1991)
 132. Wexler D.E., Chenoweth D.E., Cleary P.P.: Mechanism of action of the group A streptococcal C5a inactivator. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 8144–8148 (1985)
 133. Whatmore A.M., Engler K.H., Gudmundsdottir G., Efstratiou A.: Identification of isolates of *Streptococcus canis* infecting humans. *J. Clin. Microbiol.* **39**, 4196–4199 (2001)
 134. Whitley R.A., Fraser H., Hardie J.M., Beighton D.: Phenotypic differentiation of *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* strains within the “*Streptococcus milleri* group”. *J. Clin. Microbiol.* **28**, 1497–1501 (1990)
 135. Wiles K.G., Panizzi P., Kroh H.K., Bock P.E.: Skizzle is a novel plasminogen- and plasmin-binding protein from *Streptococcus agalactiae* that targets proteins of human fibrinolysis to promote plasmin generation. *J. Biol. Chem.* **285**, 21153–21164 (2010)
 136. Willcox M.D., Patrikakis M., Loo C.Y., Knox K.W.: Albumin-binding proteins on the surface of the *Streptococcus milleri* group and characterization of the albumin receptor of *Streptococcus intermedius* C5. *J. Gen. Microbiol.* **139**, 2451–2458 (1993)
 137. Wolinowska R., Ceglowski P., Kok J., Venema G.: Isolation, sequence and expression in *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* and *Lactococcus lactis* of the DNase (streptodornase)-encoding gene from *Streptococcus equisimilis* H46A. *Gene*, **106**, 115–119 (1991)
 138. Yutsudo T., Murai H., Gonzalez J., Takao T., Shimonishi Y., Takeda Y., Igarashi H., Hinuma Y.: A new type of mitogenic factor produced by *Streptococcus pyogenes*. *FEBS Lett.* **308**, 30–34 (1992)

